

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 832 569 A2

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
01.04.1998 Patentblatt 1998/14

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A23L 1/275

(21) Anmeldenummer: 97115588.2

(22) Anmeldetag: 09.09.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

(30) Priorität: 13.09.1996 DE 19637517

(71) Anmelder:  
BASF AKTIENGESELLSCHAFT  
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:  
• Auweter, Helmut, Dr.  
67117 Limburghof (DE)

- Bohn, Heribert  
67319 Wattenhelm (DE)
- Haberkorn, Herbert, Dr.  
67269 Grünstadt (DE)
- Horn, Dieter, Dr.  
69120 Heidelberg (DE)
- Lüddecke, Erik, Dr.  
67112 Mutterstadt (DE)
- Rauschenberger, Volker, Dr.  
67069 Ludwigshafen (DE)

(54) **Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen und die Verwendung der neuen Carotinoid-Zubereitungen**

(57) Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen, indem man

a) eine molekulardisperse Lösung eines Carotinoids gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem essbaren Öl in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei höherer Temperatur herstellt und mit einer wässrigen Lösung eines Schutzkolloids versetzt, wobei die hydrophile Lösungsmittelkomponente in die wässrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Carotinoids als nanodisperse Phase entsteht,

b) das so erhaltene Hydrosol bei einer Temperatur zwischen 40°C bis 90°C tempert, wobei man gegebenenfalls das Hydrosol vorher auf eine Temperatur von 0°C bis 30°C abkühlt und

c) das getemperte Hydrosol von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und in ein wasserdispergierbares Trockenpulver überführt.

EP 0 832 569 A2

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine molekulardisperse Lösung eines Carotino-  
ids gegebenenfalls zusammen mit einem Emulga-  
tor und/oder einem essbaren Öl in einem flüchtigen,  
mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmit-  
tel bei höherer Temperatur herstellt und mit einer  
wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids versetzt,  
wobei die hydrophile Lösungsmittelkomponente in  
die wäßrige Phase überführt wird und die hydro-  
phobe Phase des Carotinoids als nanodisperse  
Phase entsteht,

b) das so erhaltene Hydrosol bei einer Temperatur  
zwischen 40°C bis 90°C temperiert und

c) das getemperte Hydrosol von dem Lösungsmit-  
tel und dem Wasser befreit und in ein wasserdis-  
pergierbares Trockenpulver überführt.

Ferner betrifft die Erfindung die so erhältlichen  
neuen Carotinoid-haltigen, kaltwasserdispergierbaren  
Trockenpulver, die je nach Herstellungsvariante un-  
terschiedliche Farbwirkungen aufweisen.

Carotinoide bilden eine Gruppe von Farbpigmenten  
mit gelber bis roter Farbtonnuance, die in der Natur  
weitverbreitet vorkommen und vielen Nahrungsmitteln  
eine charakteristische Färbung verleihen. Als wichtigste  
Vertreter dieser Stoffklasse seien  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-  
carotinal, Canthaxanthin und Citranaxanthin genannt.  
Sowohl für die Lebensmittel- und Futtermittelindustrie  
als auch für die pharmazeutische Technologie stellen  
diese synthetisch herstellbaren Substanzen z.B. als  
Ersatz für künstliche Farbstoffe wichtige Farbkörper dar  
und sind z.B. wegen ihrer Pro-Vitamin-A-Aktivität von  
Interesse. Daneben häufen sich die Hinweise, daß z.B.  
 $\beta$ -Carotin als Prophylaktikum gegen Krebserkrankun-  
gen wirksam ist.

Alle Carotinoide sind in Wasser unlöslich, während  
in Fetten und Ölen eine ebenfalls nur geringe Löslich-  
keit gefunden wird. Diese begrenzte Löslichkeit sowie  
die hohe Oxidationsempfindlichkeit stehen einer direk-  
ten Anwendung der relativ grobkörnigen bei der Syn-  
these erhaltenen Produkte in der Einfärbung von  
Lebens- und Futtermitteln entgegen, da die Substanzen  
in grobkristalliner Form nur schlecht resorbiert werden  
und somit nur schlechte Färbungsergebnisse liefern.  
Diese für die praktische Verwendung der Carotinoide  
nachteiligen Effekte wirken sich insbesondere im wäßri-  
gen Medium aus, da sie darin gänzlich unlöslich sind.

Zur Verbesserung der Farbausbeuten und zur  
Erhöhung der Resorbierbarkeit bzw. Bioverfügbarkeit  
sind verschiedene Verfahren beschrieben worden, die  
alle das Ziel haben, die Kristallitgröße der Wirkstoffe zu

verkleinern und auf einen Teilchengrößenbereich von  
kleiner 10  $\mu\text{m}$  zu bringen.

Zahlreiche Methoden, u.a. beschrieben in Chimia  
21, 329 (1967), WO 91/06292 sowie in WO 94/19411,  
bedienen sich dabei der Vermahlung von  $\beta$ -Carotin mit-  
tels einer Kolloidmühle und erzielen damit Partikelgrö-  
ßen von 2 bis 10  $\mu\text{m}$ .

Daneben existieren eine Reihe von kombinierten  
Emulgier-/Sprühtrocknungsverfahren, wie sie z.B. in  
DE-A-12 11 911 oder in EP-A-0 410 236 beschrieben  
sind.

Gemäß der europäischen Patentschrift EP-B-0 065  
193 erfolgt die Herstellung von feinverteilten, pulverfö-  
rmigen Carotinoidpräparaten dadurch, daß man ein  
Carotinoid in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren  
organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  
50°C und 200°C, gegebenenfalls unter erhöhtem  
Druck, innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekun-  
den löst. Aus der erhaltenen molekulardispersen  
Lösung wird das Carotinoid durch sofortiges schnelles  
Mischen mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkollo-  
ids bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C ausge-  
fällt. Man erhält so ein kolloid-disperses  $\beta$ -Carotin-  
Hydrosol mit orange-gelber Farbnuance. Anschlie-  
ßende Sprühtrocknung der Dispersion liefert ein freiflie-  
ßendes Trockenpulver, das sich in Wasser unter Bildung  
einer klaren, gelborange gefärbten Dispersion löst.

Wie FIG. 1A zeigt, erhält man nach der oben  
beschriebenen Vorgehensweise eine nanopartikuläre  
Wirkstoffdispersion, die sich durch das abgebildete  
Absorptionsspektrum und den daraus resultierenden  
gelb-orangen, karottenfarbenen Farbton sowie durch  
einen Gehalt an all-trans Isomeren von typischerweise  
76% auszeichnet.

Für die Anwendung der Carotinoide im wäßrigen  
Medium werden besonders hohe Anforderungen an die  
Konfektionierung gestellt. Eine möglichst feinverteilte  
Darreichung der Wirkstoffe ist dabei für die gewünsch-  
ten Farbe- und Resorptionseigenschaften unbedingt  
erforderlich. Von großem Interesse sind Carotinoide mit  
einer breiten Variation an Farbeigenschaften, verbun-  
den mit einer guten Bioverfügbarkeit.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur  
Herstellung von Carotinoiden in feinverteilter, pulverfö-  
rmiger Form vorzuschlagen. Ferner sollten pulverfö-  
rmige Carotinoid-Zubereitungen zur Verfügung gestellt  
werden, mit denen eine gezielte Farbwirkung eingestellt  
und zudem eine hohe Bioverfügbarkeit erzielt werden  
kann.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit  
einem Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen,  
kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen,  
das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) eine molekulardisperse Lösung eines Carotino-  
ids gegebenenfalls zusammen mit einem Emulga-  
tor und/oder einem essbaren Öl in einem flüchtigen,  
mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmit-

tel bei höherer Temperatur herstellt und mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids versetzt, wobei die hydrophile Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Carotinoids als nanodisperse Phase entsteht,

b) das so erhaltene Hydrosol bei einer Temperatur zwischen 40°C bis 90°C temperiert und

c) das getemperte Hydrosol von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und in ein wasserdispergierbares Trockenpulver überführt.

Die so erhältlichen Carotinoid-haltigen, kaltwasser-dispergierbaren Trockenpulver lassen sich hervorragend zum Färben von Lebens- und/oder Futtermitteln sowie als pharmazeutische Darreichungsform verwenden.

Schritt a) des erfindungsgemäßen Verfahrens kann im Prinzip wie in der EP-A-0 065 193 beschrieben durchgeführt werden, indem man das/die Carotinoid(e) gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem eßbaren Öl in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei höherer Temperatur, z.B. zwischen ca. 50°C und 240°C, insbesondere 100°C bis 200°C, vorzugsweise 140°C bis 180°C, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck löst.

Da die Einwirkung hoher Temperaturen den gewünschten hohen all-trans Isomerenanteil herabsetzen kann, löst man das/die Carotinoid(e) möglichst rasch, beispielsweise im Sekundenbereich, z.B. in 0,1 bis 10 Sekunden, besonders bevorzugt in weniger als 1 Sekunde. Zur raschen Herstellung der molekular-dispersen Lösung kann die Anwendung von erhöhtem Druck, z.B. im Bereich von 20 bar bis 80 bar, vorzugsweise 30 bis 60 bar vorteilhaft sein.

Die so erhaltene molekular-disperse Lösung versetzt man unmittelbar anschließend mit der gegebenenfalls gekühlten wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids in der Weise, daß sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt. Dabei wird die hydrophile Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt und die hydrophobe Phase des/des Carotinoid(e) entsteht als nanodisperse Phase.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich, wie in FIG. 1B dargestellt, durch Tempern des Carotinoid-Hydrosols bei einer Temperatur von 40°C bis 90°C, vorzugsweise 50°C bis 70°C, die Absorption ins Kurzwellige verschiebt und man damit Farbtöne erzielen kann, die wesentlich gelber wirken als die der Ausgangsdispersion. Die cis-Isomerisierung schreitet dabei weiter fort, so daß z.B. nach 18-stündigem Tempern bei 60°C der Anteil der all-trans Konfiguration auf 60% gesunken ist. Man wird daher vorteilhafterweise den Tempervorgang zeitlich so beschränken, daß mindestens 50% an all-trans Konfiguration vorliegt. Im allgemeinen liegt die Dauer des Temperns bei etwa 5 bis 24,

insbesondere 12 bis 18 Stunden.

Es wurde weiterhin erfindungsgemäß festgestellt, daß man den trans-Isomerisierungsgrad deutlich erhöhen kann, wenn man, wie in FIG. 1C gezeigt, die Wirkstoffdispersion vor dem oben beschriebenen Tempern auf 0 bis 30°C, bevorzugt auf 10°C bis 20°C, insbesondere auf 15°C abkühlt. Dieses Abkühlen kann vorteilhafterweise mittels eines Wärmeaustauschers erfolgen. Von dessen Kapazität und der Durchflußmenge wird die Dauer des Abkühlens abhängig sein. In der Regel wird für das Abkühlen ein Zeitraum von etwa 1 Minute bis etwa 5 Minuten ausreichend sein, insbesondere bei kontinuierlicher Fahrweise. Erwärmt man die Dispersion anschließend auf z.B. etwa 60°C, so beobachtet man unerwarteterweise eine Rückisomerisierung, die sogar über den ursprünglichen Isomerisierungsgrad hinaus auf 81% all-trans Isomeren fortschreitet. Der Anteil an cis-Isomeren beträgt nur noch 19%. Damit verbunden ist eine deutliche Verschiebung des Absorptionsspektrums in den langwelligen Bereich. Somit können Farbtöne erzielt werden, die wesentlich stärker orange wirken als die der Ausgangsdispersion.

Aufgrund des höheren all-trans Anteils des Carotinoid-Trockenpulvers ist eine höhere Bioverfügbarkeit [Jensen et al., Nutr. Rep. Int., 35, 413 (1987); Gaziano et al. Am. J. Clin. Nutr., 61, 1242 (1995)] und damit eine bessere Farbausbeute dieser Wirkstoffzubereitung gegeben.

Beide Varianten des erfindungsgemäßen Verfahrens führen zu unterschiedlichen morphologischen Eigenschaften der präzipitierten Wirkstoffpartikel. So sind die gefällten Wirkstoffpartikel nach Tempern bei 40°C bis 90°C, insbesondere 50°C bis 70°C im wesentlichen sphärisch bei einem Durchmesser von typischerweise 200 nm.

Gemäß der Verfahrensvariante, nach der man das Hydrosol vor dem Tempern für mindestens 1 Minute auf eine Temperatur von 0°C bis 30°C abkühlt, wandeln sich die sphärischen Teilchen in längliche, prolate Teilchen um ("Kaffeebohnenstruktur") und weisen dabei typischerweise eine Länge von 200 bis 300 nm und eine Dicke von 100 bis 150 nm auf.

Die nach den erfindungsgemäßen Verfahrensvarianten hergestellten Trockenpulver zeigen im Röntgenbeugungsdiagramm überraschenderweise das in FIG. 2B dargestellte Phänomen. Am Beispiel einer 20 %igen  $\beta$ -Carotin-Formulierung ist zu erkennen, daß die Wirkstoffpartikel weitgehend röntgenamorph sind, d.h. der kristalline Anteil beträgt noch etwa 10%. Die beobachteten Röntgenreflexe weisen darüberhinaus auf eine Struktur hin, die mit der Kristallstruktur des kristallinen  $\beta$ -Carotins, dessen Röntgenbeugungsdiagramm in FIG. 2A abgebildet ist, nicht identisch ist. Analysen der Röntgenspektren der erfindungsgemäß hergestellten Wirkstoffpartikel zeigen, daß diesen Spektren eine Struktur mit mehr als zwei Molekülen in der Elementarzelle zugrunde liegen muß. Dagegen weist die bekannte Kristallstruktur des  $\beta$ -Carotins 2 Moleküle in der Element-

tarzelle auf.

Eine hohe Amorphizität der Wirkstoffe im Trockenpulver läßt wiederum auf eine höhere Bioverfügbarkeit und Farbausbeute schließen.

Die Carotinoide, die bei der Durchführung der Erfindung eingesetzt werden können, sind die bekannten, zugänglichen, natürlichen oder synthetischen Vertreter dieser Klasse von Verbindungen, die als farbgebende Mittel brauchbar sind, z.B.  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Bixin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Lutein, Canthaxanthin, Astaxanthin,  $\beta$ -Apo-4'-carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-carotinal,  $\beta$ -Apo-12'-carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-carotinsäure sowie Ester von hydroxy- und carboxyhaltigen Vertretern dieser Gruppe, z.B. die niederen Alkylester und vorzugsweise die Methyl- und Ethylester.

Besonders bevorzugt werden die bisher technisch gut zugänglichen Vertreter wie  $\beta$ -Carotin, Canthaxanthin, Astaxanthin,  $\beta$ -Apo-8'-carotinal und  $\beta$ -Apo-8'-carotinsäureester verwendet.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltene Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale geeignet. Vorzugsweise werden Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether oder Aceton verwendet. Allgemein verwendet man zweckmäßig solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10% wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben.

Als Schutzkolloide werden beispielsweise Gelatine, Fischgelatine, Stärke, Dextrin, Pflanzenproteine, Pektin, Gummi-Arabikum, Kasein, Kaseinat oder Mischungen davon verwendet. Es können aber auch Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Alginate eingesetzt werden. Bezüglich näherer Einzelheiten wird auf R.A. Morton, Fat Soluble Vitamins, Intern. Encyclopedia of Food and Nutrition, Bd.9, Pergamon Press 1970, S. 128-131, verwiesen. Zur Erhöhung der mechanischen Stabilität des Endproduktes ist es zweckmäßig, dem Kolloid einen Weichmacher zuzusetzen, wie Zucker oder Zuckeralkohole, z.B. Saccharose, Glucose, Lactose, Invertzucker, Sorbit, Mannit oder Glycerin.

Das Verhältnis Schutzkolloid und Weichmacher zu Carotinoidlösung wird im allgemeinen so gewählt, daß ein Endprodukt erhalten wird, das zwischen 0,5 und 20 Gew.-%, vorzugsweise 10 Gew.-%, Carotinoid, 10 bis 50 Gew.-% eines Schutzkolloids, 20 bis 70 Gew.-% eines Weichmachers, alle Prozentangaben bezogen auf die Trockenmasse des Pulvers, sowie gegebenenfalls geringe Mengen eines Stabilisators enthält.

Zur Erhöhung der Stabilität des Wirkstoffes gegen oxidativen Abbau ist es vorteilhaft, Stabilisatoren wie  $\alpha$ -Tocopherol, t-Butylhydroxy-toluol, t-Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure oder Ethoxyquine zuzusetzen. Sie können entweder der wäßrigen oder der Lösungsmittel-

Phase zugesetzt werden, vorzugsweise werden sie jedoch gemeinsam mit den Farbstoffen und gegebenenfalls zusätzlichen Emulgatoren in der Lösungsmittel-Phase gelöst. Als Emulgatoren können beispielsweise Ascorbylpalmitat, Polyglycerin-Fettsäureester, Sorbitan-Fettsäureester, Propylenglycol-Fettsäureester oder Lecithin in einer Konzentration von 0 bis 200 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 150 Gew.%, besonders bevorzugt 20 bis 80 Gew.%, bezogen auf das/die Carotinoid(e), verwendet werden.

Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich in der Lösungsmittel-Phase ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl sowie Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren in einer Konzentration von 0 bis 500 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 300 Gew.%, besonders bevorzugt 20 bis 100 Gew.%, bezogen auf das/die Carotinoid(e), zu lösen, das dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten Zusatzstoffen beim Mischen mit der wässrigen Phase extrem feinteilig ausgefällt wird.

Je nach Art und Menge des verwendeten Schutzkolloids erhält man eine tiefgefärbte viskose Flüssigkeit, die im Falle eines gelierfähigen Kolloids gelartig erstarrt. Die Entfernung des Lösungsmittels (Schritt c) kann je nach Siedepunkt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Destillation, gegebenenfalls unter vermindertem Druck, oder durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, erfolgen. In diesem Fall hat es sich als zweckmäßig und möglich erwiesen, das bei Verwendung von Isopropanol erhaltene Azeotrop ohne Wasserentfernung unmittelbar als Lösungsmittel einzusetzen. Vorzugsweise erfolgt die Lösungsmittelabtrennung jedoch gemeinsam mit der Entfernung des Wassers durch Sprühtrocknung oder Sprühgranulation.

Man erhält ein Trockenpulver, das bei Verwendung eines wasserlöslichen Kolloids erneut in Wasser unter Erzielung einer gleichmäßigen Feinverteilung des Wirkstoffes im Korngrößenbereich kleiner 1  $\mu$ m gelöst werden kann. Im photochemischen Stabilitätstest erweist sich das so erhaltene Wirkstoff-Hydrosol trotz der Feinverteilung als außerordentlich stabil.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich aufgrund ihrer guten Kaltwasserdispersierbarkeit hervorragend als Lebensmittelfarbstoffe, speziell für Erfrischungsgetränke. Sie können auch anderen Lebensmitteln zugegeben werden, beispielsweise Backmischungen oder Puddingpulvern. Weiterhin eignen sich die Trockenpulver für die Herstellung von Präparaten zur Nahrungsergänzung mit Vitaminen im Human- und Tierbereich sowie für die Herstellung pharmazeutischer Präparate.

Im einzelnen kann man das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise mit einer Apparatur, wie sie in FIG. 3 schematisch dargestellt ist, wie folgt durchführen:

Die Apparatur gliedert sich in die Teile I bis V. Teil II

ist der Hochtemperaturabschnitt, während in den übrigen Apparateilen die Temperaturen weniger als 90°C betragen.

Im Gefäß (1) wird eine Suspension des/der Carotinoid(e) in dem ausgewählten Lösungsmittel in Konzentrationen von 2 bis 40 Gew.%, bezogen auf die Mischung, gegebenenfalls unter Zusatz von 0,1 bis 40 Gew.% an Stabilisatoren, vorgelegt. Gefäß (2) enthält das Lösungsmittel ohne Beimischung des/der Carotinoids(e). Über die Pumpen (3) bzw. (4) werden die Wirkstoff-Suspension und das Lösungsmittel der Mischkammer (7) zugeführt, wobei das Mischungsverhältnis durch Wahl der jeweiligen Förderleistung der Pumpen vorgegeben werden kann und so gewählt wird, daß je nach Lösungsmittel und Verweilzeit eine Carotinoid-Konzentration in der Mischkammer von bis zu 10 Gew.% bezogen auf die Lösung, entsteht. Das Mischkammervolumen (7) ist so bemessen, daß bei der gewählten Förderleistung der Pumpen (3) und (4) die Verweilzeit in (7) vorzugsweise weniger als 1 Sekunde beträgt.

Das Lösungsmittel wird vor Eintritt in die Mischkammer über den Wärmeaustauscher (6) auf die gewünschte Temperatur gebracht, während die Wirkstoff Suspension durch Zuführung über die thermisch isolierte Zuleitung (5) bei Temperaturen unterhalb 80°C gehalten wird. Durch turbulente Mischung in (7) erfolgt im Temperaturbereich 50 bis 240°C, vor allem 100 bis 200°C, vorzugsweise jedoch bei 140 bis 180°C, die Lösung des Wirkstoffes und die erhaltene Lösung tritt über die Zuleitung (8) nach kurzer Verweilzeit, vorzugsweise von weniger als 1 Sekunde, in die zweite Mischkammer (11) ein, in der durch Zumischen von Wasser oder einer wäßrigen Schutzkolloid-Lösung über die Pumpe (9) und die Zuleitung (10) die Ausfällung des Wirkstoffes in kolloiddisperser Form erfolgt. Über Leitung (12) wird sodann die feinteilige Wirkstoffdispersion über das Überdruckventil (13) ausgetragen und dem Vorratsgefäß (14) zugeführt. Zur Erzielung einer möglichst hohen Wirkstoffkonzentration kann die Dispersion über die Saugleitung (15) im Kreis geführt werden.

Aus dem Vorratsgefäß (14) wird die Wirkstoffdispersion mit einer Temperatur zwischen 35 und 80°C, vorzugsweise zwischen 40 und 60°C über die Pumpe (17), Leitung (16) und den Wärmeaustauscher (18) in den Behälter (19) gefördert. Je nach der gewünschten Produktqualität wird die Temperatur der Wirkstoffdispersion im Wärmeaustauscher (18) entweder bei 35 bis 80°C, vorzugsweise bei 40 bis 60°C gehalten, oder für eine Zeit von mindestens 1 Minute, vorzugsweise 5 Minuten auf 0 bis 30°C, vorzugsweise ca. 15°C, abgesenkt.

Vom Behälter (19) aus wird die Dispersion über die Zuleitung (20) und über die Pumpe (21) durch den Wärmeaustauscher (22) in das Gefäß (23) gefördert. Im Wärmeaustauscher (22) erfolgt eine Erwärmung auf insbesondere 50°C bis 70°C, vorzugsweise auf ca. 60°C. Zur Erzielung einer Temperaturzeit von 5 bis 24 Stunden,

vorzugsweise 12 bis 18 Stunden, kann die Dispersion über die Saugleitung (24) im Kreis geführt werden.

Aus der Dispersion kann ein pulverförmiges Präparat in an sich bekannter Weise, z.B. gemäß den Angaben der DE-A-25 34 091 durch Sprühtrocknung oder durch Sprühkühlung oder durch Einhüllung der Teilchen, Abtrennen und Trocknen im Wirbelbett erfolgen.

In den nachfolgenden Beispielen wird die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens näher erläutert.

#### Beispiel 1:

63 g  $\beta$ -Carotin (grobkristalline Syntheseware) und 25 g Pflanzenöl wurden in einer Lösung von 11 g dl- $\alpha$ -Tocopherol und 21 g Ascorbylpalmitat in 250 g Isopropanol bei 25°C suspendiert und bei einer Mischungstemperatur von 175°C mit 560 g Isopropanol/Wasser (88/12) in der Mischkammer (7) (Fig. 3) bei einer Verweilzeit von 0,4 Sekunden gemischt. Die dabei entstandene molekulardisperse Lösung wurde unmittelbar anschließend über die Zuleitung (8) der Mischkammer (11) zugeführt, in der durch Vermischen mit 5600 g einer wäßrigen Gelatinelösung, die neben 170 g Gelatine, 285 g Zucker enthielt, das  $\beta$ -Carotin in kolloiddisperser Form bei einer Temperatur von 45°C ausfiel. Der gesamte Prozeß erfolgte unter Einstellung des Druckbegrenzungsventils (13) auf 30 bar, um eine Verdampfung des Lösungsmittels während der Feinverteilung zu vermeiden.

Die im Auffanggefäß (14) erhaltene kolloid-disperse  $\beta$ -Carotin-Dispersion wurde ohne vorherige Abkühlung im Wärmeaustauscher (22) auf 60°C erwärmt und 18 Stunden bei dieser Temperatur getempert, wodurch man eine kolloid-disperse  $\beta$ -Carotin-Dispersion mit gelber Farbtonnuance erhielt.

Durch Sprühtrocknung der Dispersion wurde ein freifließendes Trockenpulver erhalten, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren, gelb gefärbten Dispersion löst.

#### Beispiel 2:

Wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde  $\beta$ -Carotin in kolloiddisperser Form ausgefällt. Die im Auffanggefäß (14) erhaltene  $\beta$ -Carotin-Dispersion wurde im Wärmeaustauscher (18) (Fig. 3) auf 15°C abgekühlt und 5 Minuten bei 15°C thermostatisiert. Anschließend erfolgte mittels Wärmeaustauscher (22) das 18-stündige Tempern der Dispersion bei 60°C, wodurch man eine kolloid-disperse  $\beta$ -Carotin-Dispersion mit orangefarbener Farbtonnuance erhielt.

Durch Sprühtrocknung der Dispersion wurde ein freifließendes Trockenpulver erhalten, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren, orange gefärbten Dispersion löst.

# Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine molekulardisperse Lösung eines Carotinoids gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem eßbaren Öl in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei höherer Temperatur herstellt und mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids versetzt, wobei die hydrophille Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Carotinoids als nanodisperse Phase entsteht,

b) das so erhaltene Hydrosol bei einer Temperatur zwischen 40°C bis 90°C tempert und

c) das getemperte Hydrosol von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und in ein wasserdispergierbares Trockenpulver überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die molekulardisperse Carotinoidlösung bei Temperaturen von 50°C bis 240°C herstellt und unmittelbar anschließend mit der wäßrigen Lösung des Schutzkolloids versetzt, wobei sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man das Hydrosol vor dem Tempern in Schritt b) auf eine Temperatur von 0°C bis 30°C abkühlt.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man in Schritt a) eine molekulardisperse Lösung, enthaltend das/die Carotinoid(e) und einen Emulgator im Mengenverhältnis 0 bis 200 Gew.%, bezogen auf das/die Carotinoid(e) herstellt.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man in Schritt a) eine molekulardisperse Lösung, enthaltend das/die Carotinoid(e) und ein eßbares Öl im Mengenverhältnis 0 bis 500 Gew.%, bezogen auf das/die Carotinoid(e) herstellt.

6. Pulverförmige, kaltwasserdispergierbare Carotinoid-Zubereitungen, erhältlich nach den Ansprüchen 1, 2, 4 und 5.

7. Pulverförmige, kaltwasserdispergierbare Carotinoid-Zubereitungen, erhältlich nach den Ansprü-

chen 1 bis 5.

8. Pulverförmige, kaltwasserdispergierbare Carotinoid-Zubereitungen nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen röntgenamorphen Anteil zwischen 70 und 100 % aufweisen und daß der verbleibende kristalline Anteil eine von der kristallinen Struktur des reinen Carotinoids abweichende Kristallmodifikation aufweist.

9. Pulverförmige, kaltwasserdispergierbare Carotinoid-Zubereitungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen all-trans Isomerengehalt von mindestens 50% aufweisen.

10. Pulverförmige, kaltwasserdispergierbare Carotinoid-Zubereitungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen all-trans Isomerengehalt von mindestens 75% aufweisen.

11. Verwendung der pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen nach den Ansprüchen 6 bis 10 als Zusatz zu Lebensmitteln, Pharmazeutika und/oder Tierfuttermitteln.

FIG.1

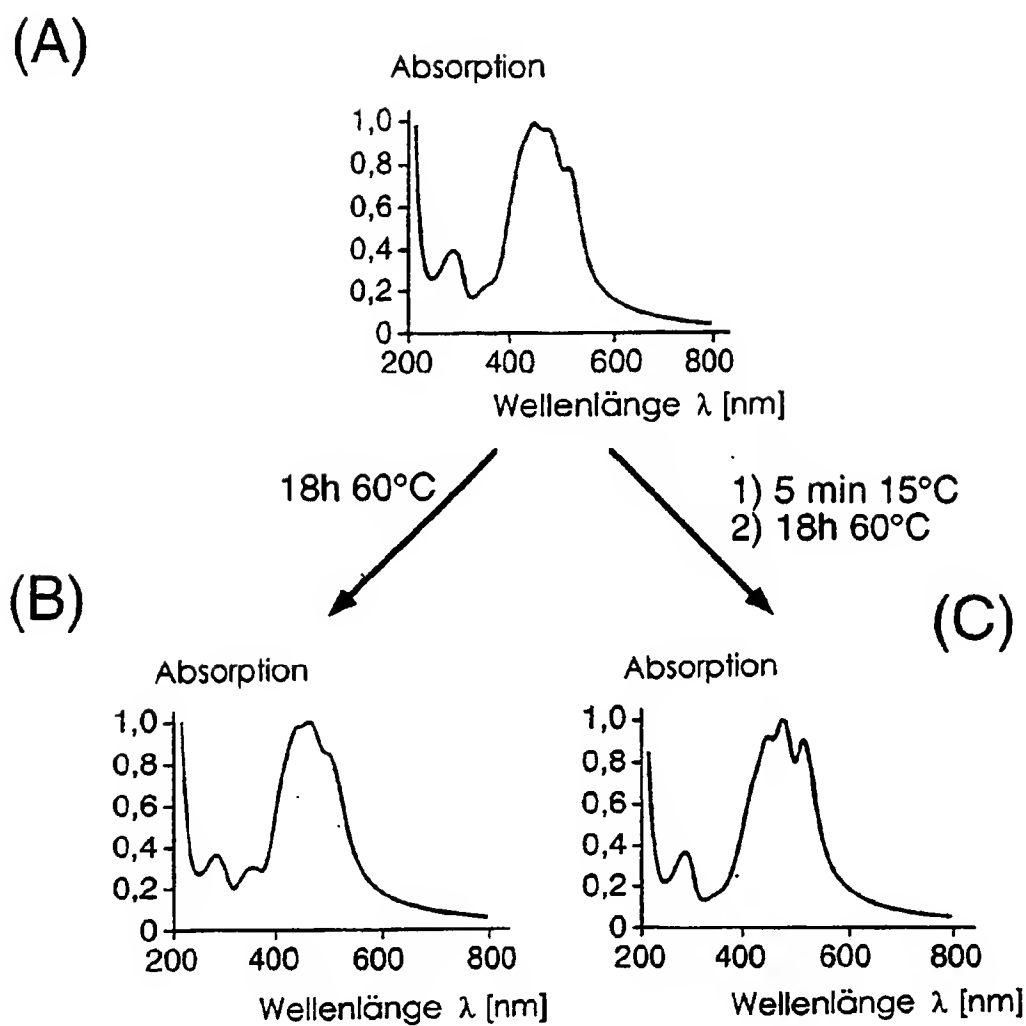


FIG.2

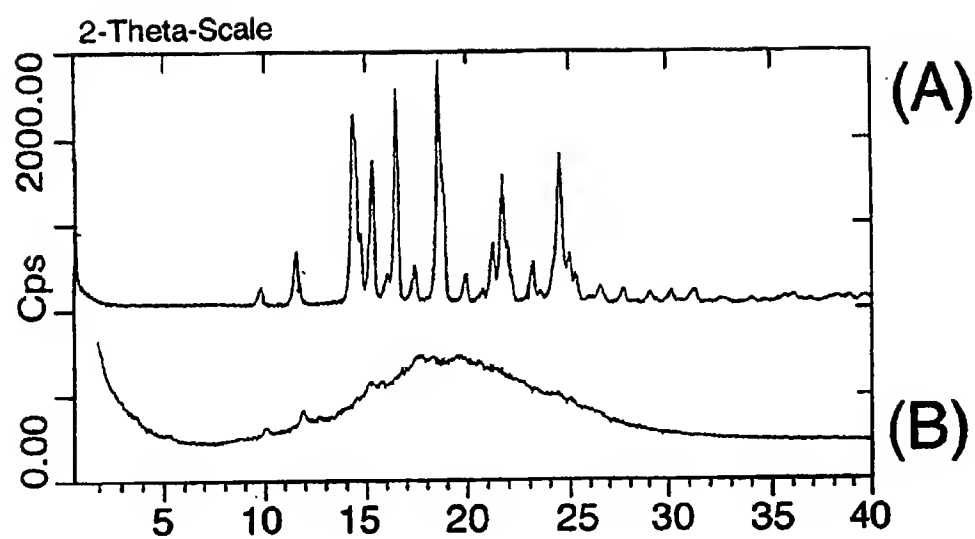
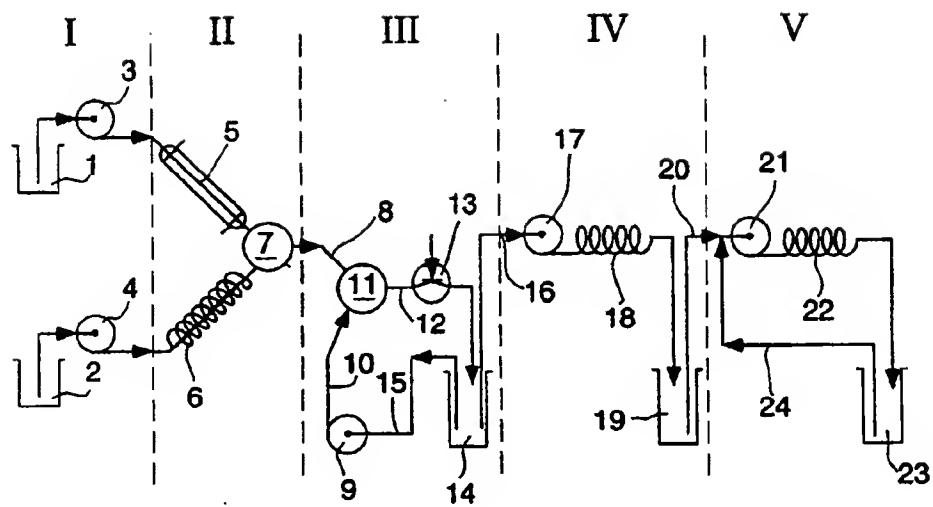




FIG.3





(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(88) Veröffentlichungstag A3:  
**02.05.2001 Patentblatt 2001/18**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A23L 1/275**

(43) Veröffentlichungstag A2:  
**01.04.1998 Patentblatt 1998/14**

(21) Anmeldenummer: **97115588.2**

(22) Anmeldetag: **09.09.1997**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

(30) Priorität: **13.09.1996 DE 19637517**

(71) Anmelder:  
**BASF AKTIENGESELLSCHAFT  
67056 Ludwigshafen (DE)**

(72) Erfinder:  
• **Auweter, Helmut, Dr.  
67117 Limburghof (DE)**

• **Bohn, Heribert  
67319 Wattenheim (DE)**  
• **Haberkorn, Herbert, Dr.  
67269 Grünstadt (DE)**  
• **Horn, Dieter, Dr.  
69120 Heidelberg (DE)**  
• **Lüddecke, Erik, Dr.  
67112 Mutterstadt (DE)**  
• **Rauschenberger, Volker, Dr.  
67069 Ludwigshafen (DE)**

(54) **Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispersierbaren Carotinoid-Zubereitungen und die Verwendung der neuen Carotinoid-Zubereitungen**

(57) Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispersierbaren Carotinoid-Zubereitungen, indem man

a) eine molekulardisperse Lösung eines Carotinoids gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem eßbaren Öl in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei höherer Temperatur herstellt und mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids versetzt, wobei die hydrophile Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Carotinoids als nanodisperse Phase entsteht,

b) das so erhaltene Hydrosol bei einer Temperatur zwischen 40°C bis 90°C tempert, wobei man gegebenenfalls das Hydrosol vorher auf eine Temperatur von 0°C bis 30°C abkühlt und

c) das getemperte Hydrosol von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und in ein wasserdispersierbares Trockenpulver überführt.

**EP 0 832 569 A3**



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 11 5588

ENSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	US 4 726 955 A (HORN DIETER ET AL) 23. Februar 1988 (1988-02-23)	1,2,5-11	A23L1/275
Y	* Spalte 4, Zeile 17 - Zeile 50; Beispiel 1 *	1-11	
X	US 5 364 563 A (CATHREIN ERNST ET AL) 15. November 1994 (1994-11-15)	1,2,5-11	
Y	* Beispiele 1,2 *	1-11	
X	DE 31 19 383 A (BASF AG) 2. Dezember 1982 (1982-12-02)	1,2,5-11	
X	DE 20 04 312 A (HOFFMANN LA ROCHE) 3. September 1970 (1970-09-03)	1-11	
X	GB 918 399 A (HOFFMANN LA ROCHE) * Seite 3, linke Spalte, Zeile 10 - Zeile 53; Beispiel 1 *	1-11	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
Y	DE 24 40 747 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13. März 1975 (1975-03-13) * Seite 4, Absatz 2 *	1-11	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>MÜNCHEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>12. März 2001</b>	Prüfer <b>Bend1, E</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (P/0403)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 97 11 5588

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

12-03-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4726955 A	23-02-1988	DE 3611229 A	08-10-1987
		DE 3784534 A	15-04-1993
		DK 170287 A	05-10-1987
		EP 0239949 A	07-10-1987
US 5364563 A	15-11-1994	AT 96312 T	15-11-1993
		DE 59003205 D	02-12-1993
		DK 410236 T	13-12-1993
		EP 0410236 A	30-01-1991
		JP 2572877 B	16-01-1997
		JP 3066615 A	22-03-1991
DE 3119383 A	02-12-1982	AT 16814 T	15-12-1985
		AU 553623 B	24-07-1986
		AU 8372582 A	18-11-1982
		CA 1202809 A	08-04-1986
		DE 3267761 D	16-01-1986
		DK 216082 A, B,	16-11-1982
		DK 334188 A, B,	17-06-1988
		EP 0065193 A	24-11-1982
		IL 65707 A	31-03-1985
		JP 1670100 C	12-06-1992
		JP 3035347 B	27-05-1991
		JP 57195161 A	30-11-1982
		US 4522743 A	11-06-1985
DE 2004312 A	03-09-1970	CH 522717 A	30-06-1972
		BE 745501 A	05-08-1970
		CA 928217 A	12-06-1973
		ES 376275 A	16-03-1972
		FR 2030364 A	13-11-1970
		GB 1295901 A	08-11-1972
		NL 6919498 A	11-08-1970
		US 3655406 A	11-04-1972
GB 918399	A	KEINE	
DE 2440747 A	13-03-1975	AT 346504 B	10-11-1978
		AT 695674 A	15-03-1978
		BE 819259 A	28-02-1975
		CH 597112 A	31-03-1978
		FR 2242381 A	28-03-1975
		GB 1427690 A	10-03-1976
		IT 1027535 B	20-12-1978
		JP 993078 C	15-04-1980
		JP 50050338 A	06-05-1975

EPO FORM P0481

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

# ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.

EP 97 11 5588

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

12-03-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2440747 A		JP 54028859 B	19-09-1979
		NL 7411403 A, B,	04-03-1975
		US 3989757 A	02-11-1976
		US 8465202 I	24-02-1976
<hr/>			

EPO FORM P061

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82